

Sveučilište u Zadru

Odjel za zdravstvene studije
Preddiplomski sveučilišni studij sestrinstva
(jednopedmetni)

Antonija Župan

**Kontrola anemije kod bolesnika da dijalizi ovisno o
vrsti eritropoetina**

Završni rad

Zadar, 2018.

Sveučilište u Zadru
Odjel za zdravstvene studije
Preddiplomski sveučilišni studij sestrinstva
(jednopedmetni)

Kontrola anemije kod bolesnika na dijalizi ovisno o vrsti eritropoetina

Završni rad

Student/ica:

Antonija Župan

Mentor/ica:

Doc.dr.sc. Dario Nakić, dr. med

Zadar, 2018.



Izjava o akademskoj čestitosti

Ja, **Antonija Župan**, ovime izjavljujem da je moj **završni** rad pod naslovom **Kontrola anemije kod bolesnika na dijalizi ovisno o vrsti eritropoetina** rezultat mogega vlastitog rada, da se temelji na mojim istraživanjima te da se oslanja na izvore i radove navedene u bilješkama i popisu literature. Ni jedan dio mogega rada nije napisan na nedopušten način, odnosno nije prepisan iz necitiranih radova i ne krši bilo čija autorska prava.

Izjavljujem da ni jedan dio ovoga rada nije iskorišten u kojem drugom radu pri bilo kojoj drugoj visokoškolskoj, znanstvenoj, obrazovnoj ili inoj ustanovi.

Sadržaj mogega rada u potpunosti odgovara sadržaju obranjenoga i nakon obrane uređenoga rada.

Zadar, 2018.

Sadržaj

<u>1.</u>	<u>Uvod</u>	1
<u>2.</u>	<u>Kronična bubrežna bolest</u>	2
<u>2.1.</u>	<u>Stadiji zatajenja bubrežne funkcije</u>	3
<u>2.2.</u>	<u>Dijagnostika kronične bubrežne bolesti</u>	4
<u>2.3.</u>	<u>Klinička slika po stadijima zatajenja bubrežne funkcije</u>	4
<u>2.4.</u>	<u>Komplikacije kronične insuficijencije bubrega</u>	5
<u>2.5.</u>	<u>Liječenje kronične bubrežne insuficijencije</u>	6
<u>3.</u>	<u>Anemije</u>	7
<u>3.1.</u>	<u>Klasifikacija anemije</u>	7
<u>3.2.</u>	<u>Anemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti</u>	9
<u>3.2.1.</u>	<u>Etiologija i patogeneza nastanka anemije</u>	9
<u>3.2.2.</u>	<u>Klinička slika i laboratorijske karakteristike anemije</u>	10
<u>3.2.3.</u>	<u>Anemija i napredovanje kroničnog zatajenja bubrega</u>	10
<u>3.2.4.</u>	<u>Liječenje anemije u kroničnoj bubrežnoj insuficijenciji</u>	11
<u>4.</u>	<u>Eritropoetin</u>	12
<u>4.1.</u>	<u>Eritropoetin u terapiji anemije</u>	14
<u>5.</u>	<u>Cilj istraživanja</u>	17
<u>5.1.</u>	<u>Ispitanici i metode istraživanja</u>	17
<u>5.2.</u>	<u>Problemi</u>	18
<u>5.3.</u>	<u>Hipoteze</u>	18
<u>5.4.</u>	<u>Rezultati</u>	19
<u>6.</u>	<u>Rasprava</u>	28
<u>7.</u>	<u>Zaključak</u>	32
<u>8.</u>	<u>Literatura</u>	33

Sažetak

Uvod: U cijelom svijetu pa tako i u Republici Hrvatskoj bilježi se porast oboljelih od kronične bubrežne bolesti, usporedno s tim i anemije kao posljedice dugotrajne bolesti bubrega.

Cilj istraživanja: Utvrditi stupanj regulacije i kontrole anemije kod bolesnika na hemodijalizi ovisno o vrsti eritropoetina.

Metode: Istraživanje je provedeno retrospektivno za period od siječnja 2017. godine do siječnja 2018. godine. Podaci su prikupljeni iz bolničkog informacijskog sustava. U istraživanje je uključeno 54 ispitanika, podijeljena u tri skupine ovisno o vrsti eritropoetina kojeg primaju te birani neovisno o dobi, spolu i komorbiditetima.

Rezultati: Rezultati istraživanja ukazuju da nema statistički značajne razlike između različitih vrsta eritropoetina koji su primijenjeni kod ispitanika obzirom na vrijednosti eritrocita, hemoglobina te željeza ($p>0,05$), no utvrđena je statistički značajna razlika u vrijednostima feritina kod ispitanika koji su za liječenje anemije primali kratkodjelujući eritropoetin ($p<0,05$). Nadalje, nije utvrđena statistički značajna razlika u regulaciji anemije obzirom na vrijednosti hemoglobina i feritina kod ispitanika na hemodijalizi s obzirom na dob ispitanika. Također, nije statistički značajna razlika u regulaciji anemije prema vrijednostima hemoglobina i feritina kod ispitanika na hemodijalizi s obzirom na spol ispitanika. Kontrolu anemije prema preporučenim vrijednostima hemoglobina između 110 i 120 g/L u prvoj skupini ima 42% ispitanika, u drugoj skupini 24% ispitanika, a u trećoj skupini 31% ispitanika.

Zaključak: Kronična bubrežna bolest i kronična bubrežna anemija globalni su javnozdravstveni problem ponajviše zbog povećanog pobola bolesnika od dijabetesa i arterijske hipertenzije, a potom i zbog starenja stanovništva. Dugotrajna i nepravilno liječena anemija dovodi do oštećenja srca i krvnih žila koji su i najčešći uzrok smrtnosti kod ovih bolesnika. Iz tog razloga, vrlo je važno što ranije započeti liječenje anemije kako bi se spriječile komplikacije i unaprijedila kvaliteta života ovih bolesnika.

Ključne riječi: kronična bubrežna insuficijencija, anemija, eritropoetin.

Summary- Anemia control in dialysis patients depending on the type of erythropoietin

Introduction: In the whole world as well as in the Republic of Croatia, there is an increase in patients suffering from chronic renal disease and anaemia as a consequence of prolonged kidney disease.

Research objective: Determine the degree of regulation and control of anemia in patients on hemodialysis depending on the type of erythropoietin

Methods: The research was conducted retrospectively for a period of one year (from January 2017 to January 2018). Data were collected from the hospital information system. The study included 54 subjects, divided into three groups depending on the type of erythropoietin they receive and are selected regardless of age, gender and comorbidities

Results: Research results show that there are no statistically significant differences between different types of erythropoietin according to the values of erythrocytes, hemoglobin and iron ($p > 0.05$), but there was a statistically significant difference in ferritin values in subjects who treated anemia with short-term erythropoietin ($p < 0.05$). Furthermore, there was no statistically significant difference in the regulation of anaemia by hemoglobin and ferritin values in subjects on hemodialysis according to the age of the subjects. Also, the difference is not statistically significant in the regulation of anaemia by hemoglobin and ferritin values in subjects on hemodialysis according to gender of subjects. Control of anemia according to the recommended values of hemoglobin between 110 and 120 g/L in the first group is 42% of respondents, in the second group 24% of respondents, and in the third group 31% of respondents.

Conclusion: Chronic kidney disease and chronic kidney anemia are a global public health problem, mainly because of an increased morbidity of patients with diabetes and arterial hypertension, and then due to aging of the population. Long-lasting and incorrectly treated anemia leads to heart and blood vessel damage, which is also the most common cause of mortality in these patients. For this reason, it is very important to start treated anemia early to prevent complications and improve the quality of life of these patients.

Key words: chronic renal insufficiency, anemia, erythropoietin

1. Uvod

Kronična bubrežna bolest (KBB) i kronična bubrežna anemija najčešće se otkrivaju u uznapredovalom stadiju bolesti. Zbog važnosti prosvjećenosti šire javnosti, izrazito je važno povećati svijest o ovim bolestima. Stručnjaci za nefrologiju slažu se kako je najbitnija prevencija bolesti, a zatim rano otkrivanje i pravodobno liječenje (1).

Incidencija i prevalencija nastanka kronične bubrežne bolesti (KBB), pa tako i anemije u kroničnih bubrežnih bolesnika su u porastu posljednjih godina kako u cijelom svijetu, tako i u Republici Hrvatskoj. Prema podacima autora Bukmir, L. i suradnika, u svijetu se prevalencija KBB procjenjuje na 8-16%, a smatra se kako će taj postotak rasti i dalje (2, 3).

Autori Rački i Mužić navode kako svaki deseti čovjek u svijetu boluje od kronične bolesti bubrega, a da zatajenje funkcije bubrega u Republici Hrvatskoj ima oko 150 tisuća bolesnika, što za posljedicu ima smanjenje kvalitete života i visoku stopu smrtnosti (4, 5).

Prema registrima Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplataciju (HDNDT) u Republici Hrvatskoj je tijekom 2014. godine zabilježeno 4102 osoba koje su se liječile nadomještanjem bubrežne funkcije (od čega više na hemodijalizi nego na peritonejskoj dijalizi), što je manje nego 2013. godine kada ih je bilo 4285, dakle bilježi se pad od 4.3% (6). Zahvaljujući navedenom registru vidljivo je kako se broj liječenih na hemodijalizi smanjuje od 2007. godine, dok se broj liječenih na peritonejskoj dijalizi smanjuje od 2009. godine. Broj transplantacija se prema registru povećao za 5.2% (6).

Vodeći uzroci nastanka bubrežnog zatajenja kod odraslih su dijabetes i arterijska hipertenzija, a kod djece vodeći uzrok je primarna bubrežna bolest, obično kongenitalnog podrijetla pod koju ubrajamo postojanje stražnje uretralne valvule ili displazije bubrega (7).

2. Kronična bubrežna bolest

"Kronična bubrežna bolest (KBB) definirana je oštećenjem bubrega i/ili smanjenjem bubrežne funkcije, tj. glomerularne filtracije ($GF < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) dulje od 3 mjeseca" (3).

Kronična bolest bubrega obilježena je poremećajem svih bubrežnih funkcija; ekskrecijske, endokrine i metaboličke. Poremećaj ekskrecijske funkcije bubrega obilježen je nakupljanjem produkata metabolizma; vode, elektrolita i razgradnih produkta proteina koji rezultiraju poremećajem prometa tjelesnih tekućina. Endokrini poremećaj funkcije bubrega obilježen je smanjenom sintezom hormona eritropoetina koji rezultira nastankom anemije, smanjenom sintezom vitamina D3 koji je povezan sa promjenama koncentracija kalcija i fosfora u plazmi, te smanjenom sintezom prostaglandina koji rezultira pojavom hipertenzije. Metabolička insuficijencija dovodi do poremećaja acidobaznog statusa (ABS), nagomilavanja biološki važnih tvari i lijekova u organizmu (8). Do progresije kronične bolesti bubrega dolazi jer bolesti poput šećerne bolesti, arterijske hipertenzije ili glomerulonefritisa, oštete funkciju bubrega, a daljnje propadanje bubrega se nastavlja neovisno o uzroku oštećenja. Ostali uzroci nastanka u našim krajevima su osim navedenih i endemska nefropatija, policistična bolest bubrega, amiloidoza, tubulointersticijske bolesti, autoimune bolesti i druge (8).

Rizični faktori nastanka bolesti bubrega su: neregulirana šećerna bolest, neregulirana arterijska hipertenzija, pozitivna obiteljska anamneza za kroničnu bolest bubrega, osobe starije od 60 godina, pretilost, pušenje i tjelesna neaktivnost (9,10).

Glavni pokazatelji oštećenja bubrega su porast dušikovih spojeva u krvi (ureja, kreatinin) i proteinurija, a drugi pokazatelji oštećenja uključuju poremećaj funkcija bubrega, patološki nalazi krvi i urina te abnormalnosti dijagnostičkih pretraga (8). Za testiranje proteinurije preporučuje se uzimanje uzorka prvog jutarnjeg urina. Pacijenti s pozitivnim rezultatom na test trakici trebaju napraviti potvrdu mjerenjem omjera albumin-kreatinina. Pacijenti s dva ili više pozitivnih rezultata na kvantitativnim testovima koji su mjereni u razmaku od 3 mjeseca imaju trajnu proteinuriju i trebaju proći daljnju procjenu za kroničnu bolest bubrega (10).

2.1. Stadiji zatajenja bubrežne funkcije

Glavne funkcije bubrega su uklanjanje suviška tekućine iz organizma i otpadnih tvari metabolizma, regulacija eritropoeze, regulacija krvnog tlaka, održavanje čvrstoće kostiju, razgradnja pojedinih proteina te brojne druge funkcije. Filtriranje krvi se odvija preko snopova kapilara zvanih glomeruli, te u prosjeku dnevno bubrezi filtriraju oko 200 litara krvi (11,12).

"Glomerularna filtracija (GF) definirana je kao pokazatelj funkcionalne sposobnosti bubrega koja se određuje na temelju koncentracije kreatinina u serumu i klirensa kreatinina". "Klirens bubrega neke tvari definira volumen plazme koji bubrezi potpuno očiste od te tvari u jedinici vremena". Normalna razina glomerularne filtracije varira ovisno o dobi, spolu i veličini tijela (13). Daljnje propadanje bubrega i opadanje glomerularne filtracije dovodi do klasifikacije stadija oštećenja (14).

Tablica 1. Prikaz klasifikacije kronične bubrežne bolesti s obzirom na vrijednosti glomerularne filtracije (ml/min/1.73m²).

1. stadij	GF > 90
2. stadij	GF 60-89
3. stadij	GF 30-59
3. a	GF 45-59
3. b	GF 30-44
4. stadij	GF 15-29
5. stadij	GF <15

2.2. Dijagnostika kronične bubrežne bolesti

Za dijagnozu kronične bubrežne bolesti prikupljaju se anamnestički podaci o bolestima koje su dovele do kronične bolesti bubrega, među kojima se prvenstveno misli na šećernu bolest, hipertenziju, infekcije mokraćnog sustava, autoimune bolest, bolesti bubrega, te uzimanje lijekova koji oštećuju bubrege. Važno je obaviti cjelovit fizikalni pregled bolesnika koji uključuje mjerenje krvnog tlaka, pregled kardiovaskularnog sustava, perkusiju i palpaciju prsnog koša, promjene na koži i drugo. Također, od važnijih parametara koje je potrebno promatrati su laboratorijski parametri radi dijagnosticiranja bubrežnog oštećenja u krvi (8). U prvom i drugom stadiju kada nema simptoma bolesti važno je provesti testove za procjenu funkcije bubrega (klirens endogenog kreatinina). Daljnjim propadanjem bubrežne funkcije i smanjenjem glomerularne filtracije u mokraći se povećavaju koncentracije ureje, kreatinina, fosfata, mokraćne kiseline i kalija. Nadalje, moguća je pojava i hipokalcijemije, anemije, produljenog vremena krvarenja te metaboličke acidoze. Dijagnostičke metode koje se još koriste uključuju ultrazvuk, mikcijsku cistouretrografiju, te biopsiju bubrega (8).

2.3. Klinička slika po stadijima zatajenja bubrežne funkcije

Prvi i drugi stadij bolesti kada je glomerularna filtracija (GF) veća ili jednaka $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ bolesnici obično nemaju simptoma, a ako i postoje obično su vezani za bolest koja je dovela do kronične insuficijencije bubrega. Bolest se najčešće otkriva nalazom smanjenja klirens kreatinina i/ili postojanje znakova oštećenja bubrega. U trećem i četvrtom stadiju dolazi do daljnjeg smanjenja glomerularne filtracije te pojave prvih simptoma i prikaza laboratorijskih poremećaja oštećenja bubrega. Treći stadij obilježen je nakupljanjem dušičnih supstanci u krvi (ureje, kreatinina i mokraćne kiseline). Zbog gubitka funkcije koncentriranja mokraće u ovom stadiju dolazi do razvoja nikturije, ali i drugih poremećaja koji uključuju pojavu anemije, opće slabosti te malaksalosti, poremećaj metabolizma kalcija i fosfora uz razvoj metaboličkih bolesti kostiju, elektrolitskog disbalansa te poremećaj ABS-a (acidobaznog statusa) (8).

Daljnjim opadanjem glomerularne funkcije nastaju komplikacije na pojedinim organskim sustavima (kardiovaskularne, hematološke endokrine, probavne). Posljednji peti stadij

obilježava uznapredovala insuficijencija bubrega, odnosno uremija. Završni stadij zatajenja bubrega očituje se simptomima poput mučnine, povraćanja, anoreksije, perikarditisa, glavobolje, popuštanja srca, kome i na kraju smrti (8).

2.4. Komplikacije kronične insuficijencije bubrega

Kronična bubrežna bolest predstavlja ozbiljno kliničko stanje koje je obilježeno brojim propadanjem bubrežnih funkcija i utjecajem na druge organske sustave. Poremećaj kardiovaskularnog sustava na prvom je mjestu uzroka smrtnosti kod bolesnika sa KBB. Zbog poremećaja u radu bubrega može doći do nastanka edema pluća i kongestivne insuficijencije srca, hipertenzije te uremičkog perikarditisa. Probavni poremećaji koji se mogu javiti zbog uremije su gubitak teka, mučnina i mršavljenje. Zbog razgradnje ureje u ustima javlja se zadah po amonijaku. Često se javljaju i krvarenja iz probavnog sustava te ukusne bolesti koje su posljedica povećanog stvaranja gastrina, a smanjene razgradnje. Od hematoloških poremećaja mogu se javiti anemija, kao posljedica smanjene sinteze eritropoetina koji je odgovoran za diferencijaciju matičnih stanica hematopoeze, no tu su i drugi razlozi kao gubitak željeza, uremički toksini i drugi. Osim anemije javlja se i hemoragična diateza zbog poremećaja funkcije trombocita. Neurološki poremećaji koji se mogu javiti su umor, nesanicu, uznemirenost, perifernu neuropatiju, parestezije te slabost mišića. Na koži bolesnika mogu se primijetiti hematomi i ekhimoze zbog poremećaja hemostaze, blijeda koža kod anemije, žućkaste primjese zbog taloženja kromogena, te pruritus pri odlaganju kalcijevih soli na koži. Endokrinološki poremećaji mogu se očitovati u promjenama parathormona, hiperreninemija i hipotireoza. Može se javiti i amenoreja. Imunološki poremećaji mogu uključivati smanjen imunitet te oslabljena stanična imunost (8).

2.5. Liječenje kronične bubrežne insuficijencije

Bolesnicima sa KBB potrebno je nadomjesno liječenje funkcije bubrega što je moguće učiniti pomoću hemodijalize, peritonejske dijalize ili transplatacije bubrega. Kronično zatajenje obično nastaje polako i bez simptoma, zbog čega se bolesnici najčešće javljaju u uznapređovalom stadiju bolesti. Samim time i liječenje je otežano pošto se već tada razvijaju komplikacije, ali otežava se i mogućnost odabira pravilnog liječenja za bolesnika. Indikacije za dijalizu su: smanjenje glomerularne filtracije ispod 15 mL/min, hipervolemija, plućni edem, hiperkalemija ($>6,0$ mmol/L), metabolička acidoza ($\text{pH}<7,2$), kronična bubrežna bolest i simptomatska uremija (15).

Metode nadomještanja bubrežne funkcije su:

Hemodijaliza- metoda izvantjelesnog pročišćavanja krvi s pomoću kojeg se iz krvi osoba na dijalizi uklanjaju štetni produkti kao toksini, višak elektrolita, i voda, a istodobno pomoću uređaja dopremaju u svoj organizam važne tvari potrebne organizmu kao što su bikarbonati. Hemodijaliza se temelji na nekoliko fizikalnih principa: difuzije, ultrafiltracije te adsorpcije od strane membrana za dijalizu (8, 15).

Peritonejska dijaliza- metoda pročišćavanja krvi koja koristi peritonealnu membranu kao polupropusnu membranu za izmjenu tvari. Navedena metoda provodi se ulijevanjem otopina koje u sebi sadrže elektrolite i glukozu (ili ikodekstrin) u trbušnu šupljinu obično djelovanjem sile teže. Štetni toksini procesom difuzije iz krvi prelaze u dijalizat i tako se čiste (8, 15).

Transplatacija bubrega- najbolja je metoda liječenja kroničnog zatajenja bubrega. Jedan zamijenjeni bubreg može u potpunosti zamijeniti i popraviti izgubljene funkcije bubrega (8).

Usporavanje napredovanja kroničnog zatajenja bubrega uključuje liječenje uzroka i komplikacija koji se javljaju kada nastupi kronično stanje. To uključuje liječenje hipertenzije, smanjenje proteinurije, korekciju anemije, ograničenje unosa proteina, korekciju dislipidemije, kontroliranje glikemije, liječenje hiperfosfatemije, također je važno savjetovati pacijentima prestanak pušenja, postizanje optimalne tjelesne težine te poticati na provedbu tjelovježbe (8).

3. Anemije

Prema autoru Stefanović S." Anemije su velika i raznolika skupina bolesti, neke vrste anemije nastaju iz primarno matičnih stanica koštane srži, neke poremećajem metaboličkih procesa u eritrocitima ili poremećajem sinteze hemoglobina, a najčešće je odraz niza bolesti organskih sustava". Ne samo što utječe na funkciju cijelog organizma ona smanjuje i kvalitetu života te ograničava radnu i mentalnu sposobnost (16).

3.1. Klasifikacija anemije

Vrhovac B. i suradnici opisali su dvije osnovne klasifikacije anemije:

1. Patofiziološka klasifikacija ili kinetička klasifikacija iz razloga što obuhvaća brzinu i način stvaranja/ razaranja eritrocita , a što je prikazano u tablici 2 (8).
 - a) Smanjeno stvaranje eritrocita
 - b) Pojačana razgradnja eritrocita
2. Morfološka klasifikacija dijeli anemije u tri velike skupine prema veličini eritrocita, te prema sadržaju hemoglobina u eritrocitu koji je izražen eritrocitnim indeksom MCV (prosječni volumen stanica), odnosno MCHC (prosječni volumen hemoglobina), a što je prikazano u tablici 3 (8).
 - a) Mikrocitna $MCV < 80$
 - b) Makrocitna $MCV > 100$
 - c) Normocitna

Tablica 2. Patofiziološka, kinetička klasifikacija anemija

Smanjeno stvaranje eritrocita	Pojačana razgradnja eritrocita
Hipoproliferativne Željezom siromašna eritrocitoza Manjak eritropoetina Hipoplastična anemija Infiltracija stranim tijelom	Intraeritrocitni poremećaji Defekt membrane Deficit enzima Abnormalnosti globina Paroksizmalna noćna hemoglobinurija
Inefektivne Megaloblastične Mikrocitne Normocitne	Ekstraeritrocitni poremećaji Mehanički Kemijski i fizički Infekcije Autoimune anemije
	Akutni gubitak krvi
	Liječene nutritivske anemije

Izvor: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Z, Vucelić B, Interna medicina, Zagreb, listopad, 2008. 931.str.

Tablica 3. Morfološka klasifikacija anemija

Mikrocitne	Makrocitne	Normocitne
	Megaloblastične	Retikulociti normalni ili sniženi
	Nemegaloblastične	Retikulociti povišeni

Izvor: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, Interna medicina, Zagreb, listopad, 2008. 932 str.

3.2. Anemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Anemija je uobičajena komplikacija kod bolesnika s kroničnom bolesti bubrega (KBB), koja smanjuje njihovu kvalitetu života. Ponekad može biti prvi znak bolesti bubrega, ali najčešće se javlja u trećem stadiju kronične bubrežne insuficijencije, a pogoršava se kako bolest napredovanje (17). Dijagnoza anemije postavlja se kada je koncentracija hemoglobina kod muškaraca <130 ml/min, a kod žena <120 ml/min, te kada je klirens kreatinina ispod 60 ml/min (2).

Anemija kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom je normocitno-normokromna i prati kronično zatajenje bubrega (8). Incidencija anemije u ranim se fazama je 25%, dok je u kasnim fazama bubrežnog zatajenja 95% (18). Bolesnici sa KBB dobro je podnose zahvaljujući prirodnom mehanizmu organizma koji smanjuje sklonost vezivanja kisika za hemoglobin. Anemija obično nije izražena sve dok klirens kreatinina ne bude ispod 40 mL/min/1,73 m². Do oporavka anemije dolazi nakon transplatacije bubrega (8).

3.2.1. Etiologija i patogeneza nastanka anemije

Razlikujemo tri mehanizma nastanka anemije, no postoji i četvrti mogući mehanizam. Prvi patofiziološki mehanizam je smanjena proizvodnja hormona eritropoetina. Razlog tome je što se smanjenjem funkcionalnog tkiva bubrega smanjuje se i mogućnost stvaranja eritropoetina. Bubrezi ne mogu pojačano stvarati i izlučivati eritropoetin ako je masa eritrocita smanjena, zbog čega koncentracija navedenog hormona ostaje nepromijenjeno niska u plazmi. Drugi patofiziološki mehanizam je smanjena proizvodnja crvenih krvnih stanica zbog inhibicije koštane srži uremičnim toksinima koji s jedne strane zaustavljaju sintezu hema, a s druge diferencijaciju matičnih stanica. Treći mehanizam uključuje skraćeni životni vijek crvenih krvnih stanica odnosno hemoliza eritrocita. Posljedica je retencije metaboličkih produkata koji uzrokuju metaboličke promjene u eritrocitu. Hemoliza nastaje zbog metaboličkog oštećenja stanica. Posljednji mehanizam uključuje deficit čimbenika potrebnih za hematopoezu, među kojima je najvažnije željezo (3, 8).

3.2.2. Klinička slika i laboratorijske karakteristike anemije

Karakteristična promjena koja se javlja u uremiji je prisutnost eritrocita s više sitnih izdanaka nalik čičku tzv. ehinociti (8).

Radi dijagnosticiranja anemije potrebno je pratiti sljedeće pokazatelje: broj eritrocita (E), koncentraciju hemoglobina (Hb), MCV (veličina srednjeg volumena eritrocita), MCH (prosječna masa hemoglobina), MCHC (prosječnog volumena hemoglobina u krvi), broj leukocita (L), broj trombocita (Trc), apsolutni broj retikulocita (Rtc), koncentraciju serumskog feritina, saturaciju transferina u plazmi (TSAT), razine vitamina B12 i folne kiseline (1). Laboratorijski nalaz anemije najčešće prikazuje da je: broj retikulocita najčešće normalan ili blago snižen, funkcija eritrocita u prijenosu kisika nepromijenjena, intracelularna koncentracija 2,3 difosfoglicerata povišena u skladu sa hipoksijom i povećanom koncentracijom fosfora u serumu, afinitet hemoglobina za kisikom smanjen, znakova hemolize nema, broj trombocita i leukocita nepromijenjen, fagocitna sposobnost smanjena, a stanična imunost snižena, funkcija trombocita se poremeti što rezultira poremećajima u hemostazi i sklonost krvarenju, vrijednosti željeza u serumu različite su od bolesnika do bolesnika. Može rezultirati sideropenijom, ali i hiperferemijom zbog brojnih transfuzija krvi, koštana srž ostaje nepromijenjena što je patološki nalaz u odnosu na stupanj anemije (eritroidna hiperplazija) (8).

3.2.3. Anemija i napredovanje kroničnog zatajenja bubrega

Anemija ostavlja traga na svim organskim sustavima, između ostalog može rezultirati pojavom kardiorespiratornih teškoća među kojima se mogu zabilježiti zaduha, tahikardija, mogućnost nastanka srčane insuficijencije i druge. Teškoće središnjeg živčanog sustava kao zamor, depresija te poremećaj kognitivne funkcije. Pojava bljedila kože, sluznica i konjunktive te gubitak libida i menstrualne tegobe (4).

3.2.4. Liječenje anemije u kroničnoj bubrežnoj insuficijenciji

Intenzivnim liječenjem hemodijalizom i peritonealnom dijalizom moguće je samo djelomično regulirati anemiju, ali to neće smanjiti potrebu za transfuzijama krvi. Najracionalniji način liječenja je supstitucijska primjena rekombinantnog humanog eritropoetina nastalog u laboratorijskim uvjetima koji je identičan hormonu kojeg luče zdravi bubrezi. Naziv za te lijekove je lijekovi za stimulaciju eritropoeze (LSE) (8). Međutim najbolji način liječenja bolesti bubrega je transplantacija kojom se značajno popravljaju oštećene bubrežne funkcije u roku od 8-10 tjedana (8).

Prema svim svjetskim smjernicama preporučena je samo djelomična korekcija anemije, tj. održavanje vrijednosti hemoglobina u rasponu od 110-120 g/L. Za muškarce < 130 g/ L, za žene i djecu stariju od 15 godina < 120 g/L, a za mlađu djecu <110- 120 g/ L. Međutim, ciljna razina hemoglobina ovisi i o komorbiditetima kao i o postojanju insuficijencije bubrega (2).

Autor Fink i suradnici istražili su učinke liječenja anemije u predijaliznoj fazi u bolesnika koji su započeli liječenje dijalizom i ustanovili da se optimalan učinak liječenja anemije očituje u prvih 19 mjeseci nakon početka dijalize (2).

4. Eritropoetin

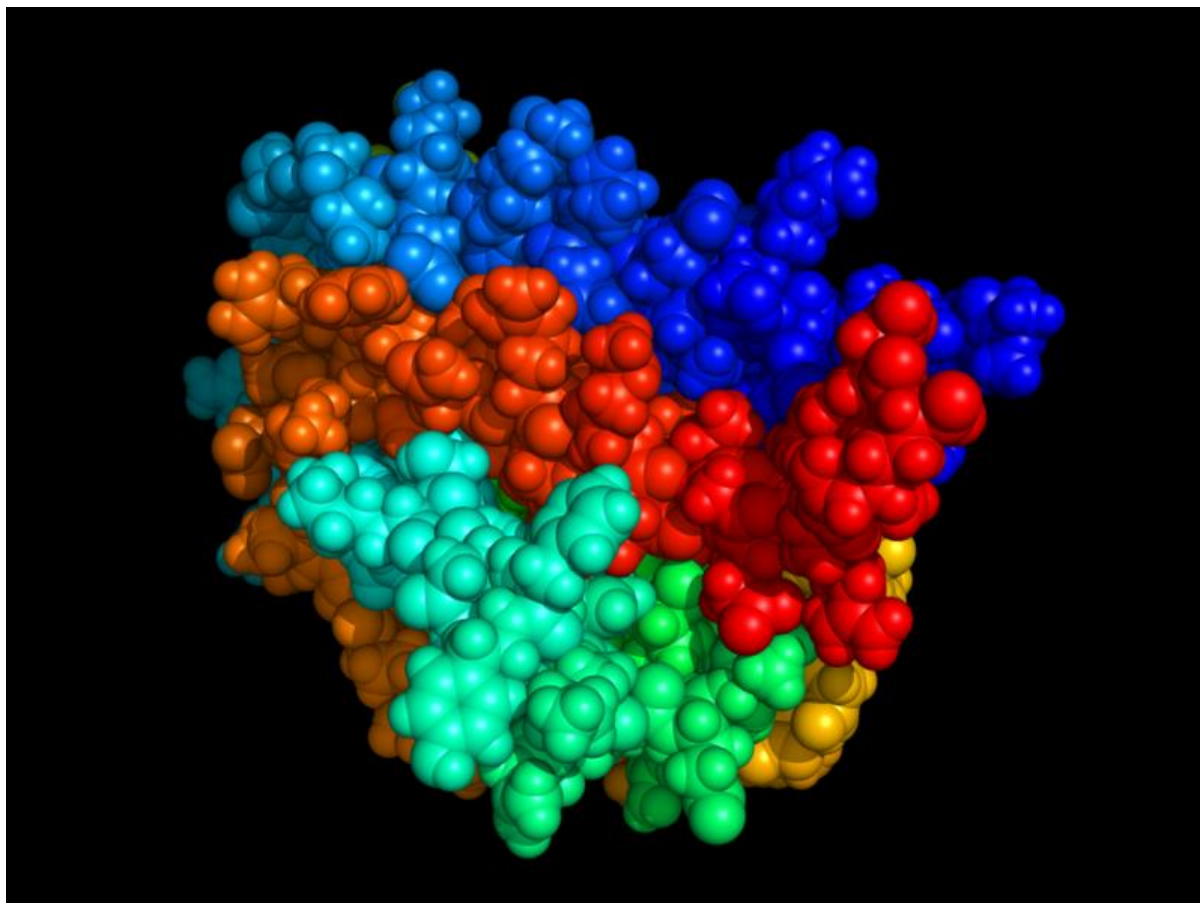
"Eritropoetin je glikoproteinski hormon, glavni pokretač eritropoeze, neophodan za diferencijaciju matičnih stanica eritropoeze. Građen je od 60% proteina i 40% ugljikohidrata. Luče ga posebne peritubulrne stanice, negativnom povratnom spregom, koje se nalaze u bubrezima (jetri kod fetusa). U zdravih osoba ih ima oko 20 milijedinica u mililitru"(16, 20).

Značaj bubrega za eritropoezu uočen je 1957. godine, kada su Jacobson i suradnici uklanjanjem bubrega shvatili da nema eritropoetina u serumu, a prilikom perfuzije istog da poraste količina eritropoetina u krvi. Taj postupak dokazao je da se eritropoeza događa upravo u bubrezima. Osim bubrega na eritropoezu utječe i jetra, naročito kod fetusa (16).

U stanjima anemije i hipoksije aktivira se pojačano stvaranje eritropetina. Posljedično tome dolazi do stimuliranja eritropoeze iz prekursorskih stanica koštane srži. Na taj način povećava se proizvodnja crvenih krvnih stanica, a njihov povećan broj dovodi do bolje opskrbe kisikom i samim time se podražaj za sintezu eritropoetina gubi. Upravo ovaj proces opisali su Beru i suradnici 1986. godine. Dokazali su da hipoksija aktivira gen za eritropoetin prvo u bubregu, a zatim i u jetri. Nakon slabije opskrbe stanica kisikom povećava se koncentracija glasničke RNK za eritropoetin, pa se tek onda povećava koncentracija eritropoetina u cirkulaciji (16, 20).

Kod teškog oštećenja bubrega, oštećuju se i peritubularne stanice koje onda ne mogu sintetizirati dovoljnu količinu eritropoetina i zbog toga se najčešće razvija anemija (20).

Eritropoetin se može i zloupotrijebiti kao doping sredstvo kod sportaša. Prilikom stimuliranja eritropoeze iznad fizioloških granica postiže se veća razina oksigenacije i izdržljivosti. No, to može biti opasno jer pojačanom izdržljivošću organizam dođe u stanje dehidracija organizma, povećava se viskoznost krvi koja pridonosi stvaranju ugrušaka i posljedično, moždanom i/ili srčanom udaru (20).



Slika 1. Prikaz strukture eritropoetina

Izvor: <https://sr.wikipedia.org/wiki/Eritropoietin#/media/File:Erythropoietin.png>

Pristupila: 28.8.2018.

4.1. Eritropoetin u terapiji anemije

U stanjima teško oštećene bubrežne funkcije, stvaranje eritropoetina značajno opada i dolazi do nastanka anemije. To stanje zahtjeva liječenje sa rekombinantnim pripravkom eritropoetina koji nastaje laboratorijskim uvjetima, a identičan je eritropoetinu stvorenom u zdravim bubrezima. Također, isti ovaj eritropoetin može pomoći i u liječenju malignih bolesti (20).

Godine 1986. prvi su put korišteni ljudski rekombinantni epoetini (20).

Vrste lijekova za stimulaciju eritropoeze razlikujemo prema njihovoj duljini djelovanja :

1. Kratkodjelujući LSE (eritropoetini alfa i beta)
2. Srednje-dugodjelujući LSE (darbepoetin alfa)
3. Dugodjelujući LSE (metoksi etilenglikol eritropoetin beta (kontinuirani aktivator receptora eritropoetina CERA)).

Rekombinantni eritropoetini alfa i beta su gotovo identični endogenom hormonu eritropoetina. Eritropoetini se razlikuju u uzorku glikozilacije (vezivanje ugljikohidrata za protein eritropoetin). Poluživot eliminacije ovih eritropoetina iznosi 6-24 sata. Primjenjuju se 2-3 puta tjedno, subkutanom injekcijom (sc.) ili intravenski (iv.). Darbepoetin alfa visoko je glikoziran i ima poluživot eliminacije 24-72 sata nakon intravenske ili subkutane primjene. Iz tog razloga primjenjuje se jednom tjedno do jednom u dva tjedna. CERA je pegilirani (kovalentno povezivanje molekula polietilen glikola na biološku makromolekulu ili monoklonsko protutijelo) eritropoetin sa poluživotom eliminacije od otprilike 130 sati. Primjenjuje se svaka 2-4 tjedna (21).

Indikacije za primjenu eritropoetina su: kronična bubrežna bolest kod osoba na dijalizi, osobe sa malignom bolešću na kemoterapiji te pacijenti kod kojih se tijekom operacije očekuje veliki gubitak krvi (20).

Preporuka	Tip bolesnika			
		KBB ND, Tx	KBB 5HD	KBB 5PD
Način primjene	Vrsta LSE	s.c.	i.v. ili s.c.	s.c.
Faza korekcije	Kratkodjelujući*	1-3 x tjedno	3 x tjedno	2-3 x tjedno
	Srednje-dugodjelujući**	1 x svaka 2 tjedna	1 x tjedno	1 x tjedno
	Dugodjelujući***	1 x svaka 2 tjedna	1 x svaka 2 tjedna	1 x svaka 2 tjedna
Faza održavanja	Kratkodjelujući*	1-3 x tjedno	1-3 x tjedno	1-3 x tjedno
	Srednje-dugodjelujući**	1 x svaka 2 tjedna do 1 x mjesečno	1 x tjedno do 1 x svaka 2 tjedna	1 x tjedno do 1 x svaka 2 tjedna
	Dugodjelujući***	1 x mjesečno	1 x mjesečno	1 x mjesečno

*Epoetin alfa, Epoetin beta, Epoetin theta, Epoetin zeta; **Darbopoetin alfa

***etoksi-polietilenglikol-epoetin beta (CERA)

KBB ND – bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti koji se još ne liječe dijalizom

KBB Tx – bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti transplantiranog bubrega

KBB 5HD – bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti 5. stupnja na liječenju hemodijalizom ili hemodijafiltracijom

KBB 5PD – bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti 5. stupnja na liječenju peritonejskom dijalizom

Slika 2. Vrste LSE u primjeni u RH, učestalost i način primjene u pojedinim populacijama bolesnika sa KBB

Izvor: Rački S. i sur., Liječenje anemije u kroničnoj bubrežnoj bolesti – stav hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplataciju i osvrt na preporuke KDIGO i ERBP, Acta Med Croatica, 68 (2014) 215-221

Prije početka primjene lijekova za stimulaciju eritropoeze važno je :

- Isključiti sve ostale uzroke anemije (manjak željeza, upala)
- Odvagnuti koristi; smanjenje primjene transfuzije krvi i neugodnih simptoma anemije, i rizike; mogućnost moždanog infarkta, gubitaka krvožilnog pristupa, hipertenzije
- Naglasiti osobama koje boluju od maligne bolesti kao i osobama koje imaju malignu bolest u anamnezi ili koje su preboljele moždan udar da je vrlo važno oprezno pristupiti liječenju sa LSE (1).

Pristup liječenju bolesnika s eritropoetinom je individualiziran, prilagođen svakom bolesniku pojedinačno, iz razloga što svaki bolesnik drugačije reagira na određene doze lijeka (1). Preporučuje se odabir eritropoetina ovisno o njegovim farmakodinamskim osobinama, ispitanoj

sigurnosti primjene, ishodu kliničkih istraživanja, dostupnosti lijeka i cijeni liječenja. No, također je izuzetno važno da se početna doza lijekova prilagodi koncentraciji hemoglobina, tjelesnoj težini i kliničkom stanju bolesnika. Bolesnicima na hemodijalizi preporučuje se intravenska ili supkutana primjena LSE, a kod bolesnika na peritonejskoj dijalizi i nakon transplantacije bubrega, preporučuje se supkutana primjena LSE. Učestalost primjene potrebno je prilagoditi stupnju zatajenja bubrežne funkcije, potrebnoj učinkovitosti, vrsti LSE, a savjetuje se uzeti u obzir toleranciju lijeka od strane bolesnika. Uz terapiju eritropoetinom uvijek je potrebno dodavati željezo (najbolje intravenski) (1). Prilikom liječenja sa LSE nije preporučeno uzimati lijekove kao što su androgeni hormoni, vitamin C, D, E, folna kiselina, te L-karnitin i petoksifilin (1). Nuspojave koje se javljaju prilikom uzimanja eritropoetina su: hipertenzija, tromboembolijske komplikacije, glavobolja, te vrtoglavica (22). U Hrvatskoj odobreni su sljedeći lijekovi koji u svom sastavu imaju djelatnu tvar epoetin: Abseamed (epoetin alfa), Aranesp (darbepoetin alfa), Binocrit (epoetin alfa), Biopoin (epoetin theta), Epoetin Alfa Hexal (epoetin alfa), Eporatio (epoetin theta), Mircera (methoxy polyethylene glycol-epoetin beta), Neo Recormon (epoetin beta), Retacrit (epoetin zeta) i Silapo (epoetin zeta) (23).

Bubrežna anemija narušava prijenos i iskoristivost kisika u tkivima i organima što utječe na cjelokupno zdravlje čovjeka (8). Liječenjem anemije nestaju neugodni simptomi poput umora i malaksalosti, pa bolesnici imaju više energije za svakodnevne aktivnosti. Ovaj pozitivan učinak liječenja omogućava pacijentima da žive kvalitetan život usprkos teškoćama. Osim što liječenje anemije doprinosi boljoj kvaliteti života ono rasterećuje srce i krvne žile i na taj način zaustavlja, odnosno usporava oštećenje kardiovaskularnog sustava. Također, na taj način usporava se daljnje propadanje bubrežnog tkiva što odlaže liječenje na dijalizi (20).

5. Cilj istraživanja

Utvrđiti stupanj regulacije i kontrole anemije kod bolesnika na hemodijalizi ovisno o vrsti eritropoetina.

5.1. Ispitanici i metode istraživanja

Retrospektivno istraživanje provedeno je na odjelu za hemodijalizu u Općoj bolnici Zadar. U istraživanje je uključeno 54 pacijenta sa kroničnom bubrežnom insuficijencijom kod kojih se razvila anemija kao posljedica kronične bolesti bubrega, a koji su liječeni sa eritropoetinom u periodu od siječnja 2017. godine do siječnja 2018. godine. Ispitanici su podijeljeni u tri skupine, ovisno o vrsti eritropoetina kojeg primaju te birani neovisno o dobi, spolu i komorbiditetima. Podaci su prikupljeni i obrađeni iz bolničkog informacijskog sustava. Svakom pacijentu očitavale su se vrijednosti eritrocita, hemoglobina, željeza te feritina u siječnju, travnju, srpnju i listopadu 2017. godine, te siječnju 2018. godine. Podaci su statistički obrađeni primjenom deskriptivnih statističkih metoda (aritmetička sredina i standardna devijacija) te studentov t test. Prihvaćena statistička značajnost je $p < 0,05$.

5.2. Problemi

Zbog porasta broja oboljelih od kronične bubrežne bolesti, a posljedično time i porasta oboljelih od kronične bubrežne anemije, ispitano je stanje bolesnika na odjelu za hemodijalizu u Općoj bolnici Zadar kako bi se ustvrdilo stanje u istoj.

1. Ispitati da li na regulaciju i kontrolu anemije utječe vrsta eritropoetina koja je bila primijenjena (kratkodjelujući, srednje-dugodjelujući i dugodjelujući) ovisno o vrijednostima hemoglobina, željeza, eritrocita te feritina
2. Ispitati postoji li razlika u regulaciji anemije prema vrijednostima hemoglobina i feritina kod bolesnika na hemodijalizi s obzirom na dob ispitanika
3. Ispitati postoji li razlika u regulaciji anemije prema vrijednostima hemoglobina i feritina kod bolesnika na hemodijalizi s obzirom na spol ispitanika

5.3. Hipoteze

1. Očekuje se da neće biti statistički značajne razlike među primijenjenim vrstama eritropoetina ovisno o vrijednostima hemoglobina, željeza, eritrocita i feritina
2. Očekuje se da neće biti razlike u regulaciji anemije prema vrijednostima hemoglobina i feritina kod bolesnika na hemodijalizi s obzirom na dob ispitanika
3. Očekuje se da neće biti razlike u regulaciji anemije prema vrijednostima hemoglobina i feritina kod bolesnika na hemodijalizi s obzirom na spol ispitanika

5.4. Rezultati

Istraživanje "Kontrola anemije kod bolesnika na dijalizi ovisno je vrsti eritropoetina" provedeno je od siječnja 2017. godine do siječnja 2018. godine. U istraživanje je uključeno 54 bolesnika liječenih hemodijalizom. Od ukupnog broja bolesnika bilo je 26 žena (48%), te 28 muškaraca (52%). Prosječna dob bolesnika iznosi 72 godine. Dob muškaraca kreće se u rasponu od 39 do 88 godina, a kod žena između 55 i 89 godina. Svi bolesnici uključeni u istraživanje osim kronične insuficijencije bubrega boluju i od kronične bubrežne anemije, koja se razvila kao posljedica dugotrajne bolesti bubrega.

Ispitanici su podijeljeni u tri skupine, ovisno o vrsti eritropoetina kojeg primaju; kratkodjelujući, srednje-dugodjelujući i dugodjelujući.

U prvoj skupini bolesnika liječenih kratkodjelujućim eritropoetinom zabilježeno je 17 bolesnika od čega je 7 žena (41%) u dobi od 55 do 85 godina i 10 (59%) muškaraca u dobi od 60 do 85 godina. Najčešći komorbiditeti među ovim pacijentima su: hipertenzija koja se javlja kod 59% bolesnika, kardiovaskularne bolesti kod 52% bolesnika te šećerna bolest kod 47% bolesnika.

U drugoj skupini ispitanika liječenih srednje-dugodjelujućim eritropoetinom zabilježen je 21 ispitanik među kojima je 10 muškaraca (43%) u dobi od 39 do 84 godine i 11 (57%) žena u dobi od 57 do 85 godina. Najčešći komorbiditeti među ovim bolesnicima su: hipertenzija koja se javlja kod 52% bolesnika, kardiovaskularne bolesti kod 48% bolesnika te problemi sa probavnim i dišnim sustavom oboje kod 24% bolesnika. Šećerna bolest se javlja kod 10% bolesnika.

Treća skupina ispitanika liječenih dugodjelujućim eritropoetinom) sastoji se od 16 bolesnika među kojima je 8 žena (50%) u dobi od 55 do 89 godina i 8 (50%) muškaraca u dobi od 43 do 88 godina. Najčešći komorbiditeti među ovim bolesnicima su: hipertenzija koja se javlja kod 44% bolesnika, šećerna bolest kod 44% bolesnika te kardiovaskularne bolesti kod 31% bolesnika (tablica 4. i tablica 5.).

Tablica 4. Prikaz udjela ispitanika prema dobi i spolu u skupinama prema kojima su podijeljeni

<u>Bolesnici liječeni kratkodjelujućim eritropoetinom</u>	
Broj muškaraca	10
Raspon godina muškaraca	60-85
Broj žena	7
Raspon godina žena	55-85
<u>Bolesnici liječeni srednje-dugodjelujućim eritropoetinom</u>	
Broj muškaraca	10
Raspon godina muškaraca	39-84
Broj žena	11
Raspon godina žena	57-85
<u>Bolesnici liječeni dugodjelujućim eritropoetinom</u>	
Broj muškaraca	8
Raspon godina muškaraca	43-88
Broj žena	8
Raspon godina žena	55-89

Tablica 5. Prikaz udjela komorbiditeta prema skupinama

	Dugodjelujući eritropoetin	Srednje-dugodjelujući eritropoetin	Kratkodjelujući eritropoetin
Hipertenzija	44%	52%	59%
Kardiovaskularne bolesti	31%	48%	53%
Dijabetes	44%	10%	47%

Vrijednosti eritrocita, hemoglobina, željeza te feritina mjereni su u sve tri skupine kao svojevrsni indikatori kvalitete liječenja i kontrole anemije. Vrijednosti su mjerene svaka 3 mjeseca, odnosno u siječnju, travnju, srpnju i listopadu 2017.godine, te siječnju 2018 godine. Za dokazivanje prve hipoteze i utvrđivanje postoji li razlika u regulaciji anemije između vrsta eritropoetina koji su primijenjeni za svaku je skupinu ispitanika izračunata aritmetička sredina i standardna devijacija te je na kraju proveden t test da bi se utvrdilo postoji li statistički značajna razlika među njima.

1. Vrijednosti eritrocita

Tijekom godinu dana praćenja promatranih vrijednosti u prvoj skupini ispitanika za vrijednosti parametra eritrocita ($N \times 10^{12}/L$) prosječna vrijednost iznosila je $3,51 \pm 0,39$ s rasponom vrijednosti od 2,74-4,52. U siječnju 2017. prosječna vrijednost eritrocita iznosila je 3,55, u travnju je iznosila 3,61, u srpnju 3,38, u listopadu 3,55, dok je u siječnju 2018. godine vrijednost eritrocita bila 3,47. Nakon usporedbe završnih i početnih vrijednosti vidljivo je da je prosječna razina eritrocita smanjena za $0,08 \times 10^{12}/L$ na kraju istraživanja,

U drugoj skupini ispitanika prosječna vrijednost eritrocita iznosila je $3,59 \pm 0,51$, rasponom od 2,42-5,42. U siječnju 2017. prosječna vrijednost eritrocita iznosila je 3,70, u travnju je iznosila 3,57, u srpnju 3,54, u listopadu 3,57, dok je u siječnju 2018. godine vrijednost eritrocita iznosila 3,59. Nakon usporedbe završnih sa početnim vrijednostima vidljivo je da je prosječna razina eritrocita smanjena za $0,11 \times 10^{12}/L$ na kraju istraživanja.

U trećoj skupini ispitanika prosječna vrijednost eritrocita iznosila je $3,63 \pm 0,38$ s rasponom od 3 do 4,33. U siječnju 2017. prosječna vrijednost eritrocita iznosila je 3,67, u travnju je iznosila 3,63, u srpnju 3,55, u listopadu 3,57, dok je u siječnju 2018. godine vrijednost eritrocita iznosila 3,72. Vidljivo je stoga kako se prosječna završna razina eritrocita povećala za $0,5 \times 10^{12}/L$ u odnosu na početnu.

Nakon statističke obrade utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između primijenjenih eritropoetina obzirom na vrijednosti eritrocita (tablica 6).

Tablica 6. Prikaz vrijednosti eritrocita ($N \times 10^{12}/L$) tijekom godinu dana prema skupinama.

	Prva skupina	Druga skupina	Treća skupina	T test- prva i druga skupina	T test- prva i treća skupina	T test- druga i treća skupina
Prosječna vrijednost \pm SD	3,51 \pm 0,39	3,59 \pm 0,51	3,63 \pm 0,38	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Siječanj	3,55	3,70	3,67			
Travanj	3,61	3,57	3,63			
Srpanj	3,38	3,54	3,55			
Listopad	3,55	3,57	3,57			
Siječanj	3,47	3,59	3,72			

2. Vrijednosti hemoglobina

Prosječna vrijednost hemoglobina (g/L) u prvoj skupini iznosi je 108,04 \pm 9,90 s rasponom vrijednosti od 81-132. U siječnju 2017. prosječna vrijednost hemoglobina iznosila je 107,12, u travnju je iznosila 108,88, u srpanju 106,35, u listopadu 110,29, dok je u siječnju 2018. godine vrijednost hemoglobina iznosila 107,59. Vidljivo je stoga kako se prosječna završna razina hemoglobina povećala za 0,47 g/L u odnosu na početnu.

U drugoj skupini ispitanika prosječna vrijednost iznosi je 107,11 \pm 10,34, s rasponom od 78 – 127. U siječnju 2017. prosječna vrijednost hemoglobina iznosila je 109,67 u travnju je iznosila 105,19, u srpanju 107,43, u listopadu 106,76, dok je u siječnju 2018. godine vrijednost eritrocita iznosila 106,52. Vidljivo je stoga kako se prosječna završna razina hemoglobina smanjila za 3,15 g/L u odnosu na početnu.

U trećoj skupini ispitanika prosječna vrijednost iznosi 108,45 \pm 8,53 s rasponom od 84 do 131. U siječnju 2017. prosječna vrijednost hemoglobina iznosila je 109,13, u travnju je iznosila 107,5, u srpnju 105,19, u listopadu 108,56, dok je u siječnju 2018. godine vrijednost hemoglobina iznosila 111,88. Vidljivo je stoga kako se prosječna završna razina hemoglobina povećala za 2,75 g/L u odnosu na početnu.

Nakon statističke obrade utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između primijenjenih eritropoetina obzirom na vrijednost hemoglobina (tablica 7).

Tablica 7. Prikaz vrijednosti hemoglobina (g/L) tijekom godinu dana prema skupinama

	Prva skupina	Druga skupina	Treća skupina	T test- prva i druga skupina	T test- prva i treća skupina	T test- druga i treća skupina
Prosječna vrijednost \pm SD	108,04 \pm 9,90	107,11 \pm 10,34	108,45 \pm 8,53	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Siječanj	107,12	109,67	109,13			
Travanj	108,88	105,19	107,5			
Srpanj	106,35	107,43	105,19			
Listopad	110,29	106,76	108,56			
Siječanj	107,59	106,52	111,88			

3. Vrijednosti željeza

Prosječna vrijednost željeza ($\mu\text{mol/L}$) u prvoj skupini iznosi je 11,39 \pm 4,06 s rasponom vrijednosti od 3-24. . U siječnju 2017. prosječna vrijednost željeza iznosila je 11,47, u travnju je iznosila 10,18 , u srpnju 11,71, u listopadu 11,94, dok je u siječnju 2018. godine vrijednost željeza iznosila 11,65. Vidljivo je stoga kako se prosječna završna razina željeza smanjila za 0,18 $\mu\text{mol/L}$ u odnosu na početnu.

U drugoj skupini prosječna vrijednost iznosila je je 11,51 \pm 5,94 s rasponom vrijednosti od 3-33. . U siječnju 2017. prosječna vrijednost željeza iznosila je 11,43, u travnju je iznosila 11,57, u srpnju 11,52, u listopadu 12,71, dok je u siječnju 2018. godine vrijednost željeza iznosila 10,33. Vidljivo je stoga kako se prosječna završna razina željeza smanjila za 1,1 $\mu\text{mol/L}$ u odnosu na početnu.

U trećoj skupini ispitanika prosječna vrijednost željeza iznosi 12,19 \pm 5,17 s rasponom od 4 do 27. U siječnju 2017. prosječna vrijednost željeza iznosila je 11,88, u travnju je iznosila 10, u srpnju 13,31, u listopadu 12,88, dok je u siječnju 2018. godine vrijednost željeza iznosila 12,88. Vidljivo je stoga kako se prosječna završna razina željeza povećala za 1 $\mu\text{mol/L}$ u odnosu na početnu.

Nakon statističke obrade utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između primijenjenih eritropoetina obzirom na vrijednost željeza (tablica 8).

Tablica 8. Prikaz vrijednosti željeza ($\mu\text{mol/L}$) tijekom godine dana prema skupinama

	Prva skupina	Druga skupina	Treća skupina	T test- prva i druga skupina	T test- prva i treća skupina	T test- druga i treća skupina
Prosječna vrijednost \pm SD	11,39 \pm 4,06	11,51 \pm 5,94	12,19 \pm 5,17	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Siječanj	11,47	11,43	11,88			
Travanj	10,18	11,57	10			
Srpanj	11,71	11,52	13,31			
Listopad	11,94	12,71	12,88			
Siječanj	11,65	10,33	12,88			

4. Vrijednosti feritina

Prosječna vrijednost feritina ($\mu\text{g/L}$) u prvoj skupini iznosi je 185,06 \pm 144,71 s rasponom vrijednosti od 23- 633. U siječnju 2017. prosječna vrijednost feritina iznosila je 243,82, u travnju je iznosila 157,65, u srpnju 141,35, u listopadu 201,24, dok je u siječnju 2018. godine vrijednost feritina iznosila 181,24. Vidljivo je stoga kako se prosječna završna razina feritina smanjila za 62,58 $\mu\text{g/L}$ u odnosu na početnu vrijednost.

U drugoj skupini prosječna vrijednost iznosila je je 275,65 \pm 240,24 s rasponom vrijednosti od 3-1215. U siječnju 2017. prosječna vrijednost feritina iznosila je 345,95, u travnju je iznosila 307,38, u srpnju 240,91, u listopadu 267,48 dok je u siječnju 2018. godine vrijednost feritina iznosila 216,48. Vidljivo je stoga kako se prosječna završna razina feritina smanjila za 131,43 $\mu\text{g/L}$ u odnosu na početnu vrijednost.

U trećoj skupini ispitanika prosječna vrijednost feritina iznosi 250,93 \pm 211,26 s rasponom od 23 do 1272. U siječnju 2017. prosječna vrijednost feritina iznosila je 291,88, u travnju je iznosila 195,94, u srpnju 228,31, u listopadu 242,63 dok je u siječnju 2018. godine vrijednost feritina iznosila 295,88. Vidljivo je stoga kako se prosječna završna razina feritina povećala za 4 $\mu\text{g/L}$ u odnosu na početnu vrijednost.

Nakon statističke obrade utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između primijenjenih eritropoetina obzirom na vrijednost feritina (tablica 9).

Tablica 9. Prikaz vrijednosti feritina ($\mu\text{g/L}$) tijekom godinu dana prema skupinama

	Prva skupina	Druga skupina	Treća skupina	T test prva i druga skupina	T test- prva i treća skupina	T test- druga i treća skupina
Prosječna vrijednost \pm SD	185,06 \pm 144,71	275,65 \pm 240,24	250,93 \pm 211,26	p<0,05	p<0,05	p>0,05
Siječanj	243,82	345,95	291,88			
Travanj	157,65	307,38	195,94			
Srpanj	141,35	240,91	228,31			
Listopad	201,24	267,48	242,63			
Siječanj	181,24	216,52	295,88			

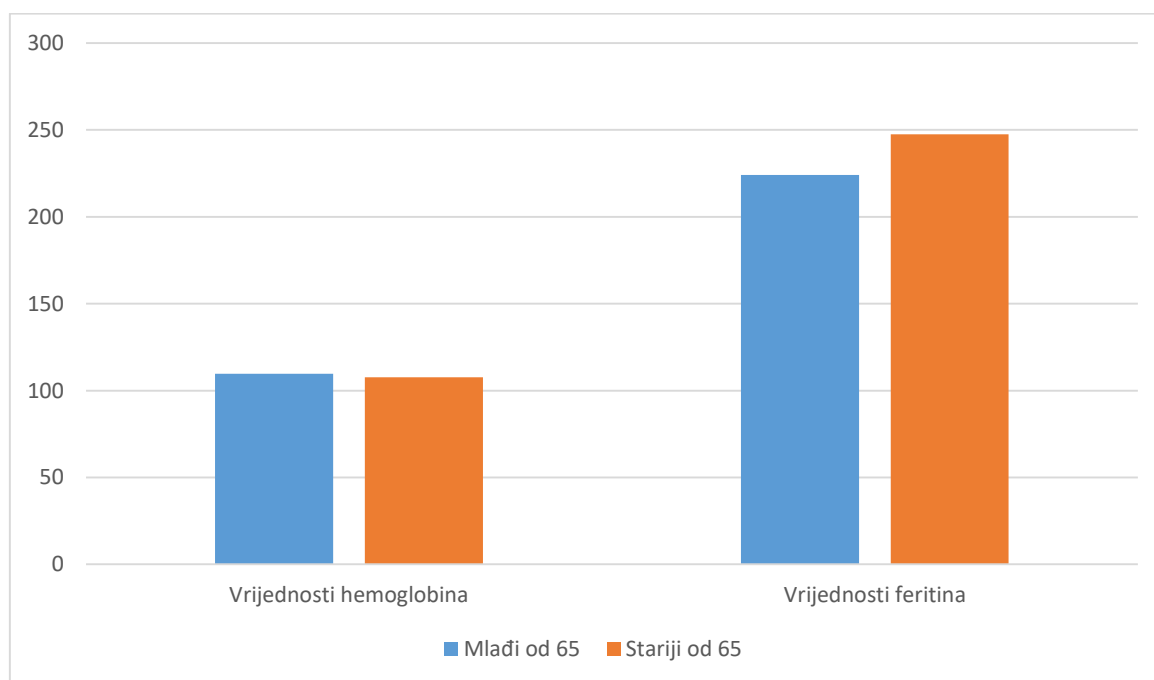
U prvoj skupini bolesnika njih 42% ima vrijednosti hemoglobina (g/L) između 110 g/L i 120 g/L, dok njih 53% ima vrijednosti hemoglobina od 100 do 110 g/L, a samo 5% ispod 100. Povoljne vrijednosti feritina iznad 200 $\mu\text{g/L}$ ima 29%, dok 71% ima vrijednosti feritina ispod 200 $\mu\text{g/L}$.

U drugoj skupini ispitanika njih 24% održava vrijednosti hemoglobina u idealnim intervalima vrijednosti od 110-120 g/L, njih 52% održava u intervalu od 100-110 g/L, dok njih 19% ima ispod 100 g/L, a 5% iznad 120 g/L. Vrijednosti feritina iznad 200 $\mu\text{g/L}$ ima 67%, a ispod 33% ispitanika.

U trećoj skupini ispitanika njih 31% održava hemoglobin između 110 i 120 g/L, a 69% ispitanika od 100 do 110 g/L. Vrijednost feritina iznad 200 $\mu\text{g/L}$ ima 56%, a ispod 200 $\mu\text{g/L}$ 44% ispitanika.

Radi dokazivanja druge hipoteze ispitanici su podijeljeni u dvije skupine s obzirom na dob te promatrali vrijednosti hemoglobina (g/L) i feritina ($\mu\text{g/L}$) kao indikatore regulacije anemije. U prvoj skupini su bile osobe mlađe od 65 godina, a u drugoj osobe starije od 65 godina. Mlađih od 65 godina bilo je 13 (24%), dok je starijih od 65 godina bilo 41 (76%). Prosječna vrijednost hemoglobina u prvoj skupini iznosila je 109,73 g/L, dok je prosječna vrijednost feritina iznosila 224,18 $\mu\text{g/L}$. U drugoj skupini prosječna vrijednost hemoglobina bila je 107,69g/L, a feritina 247,49 $\mu\text{g/L}$.

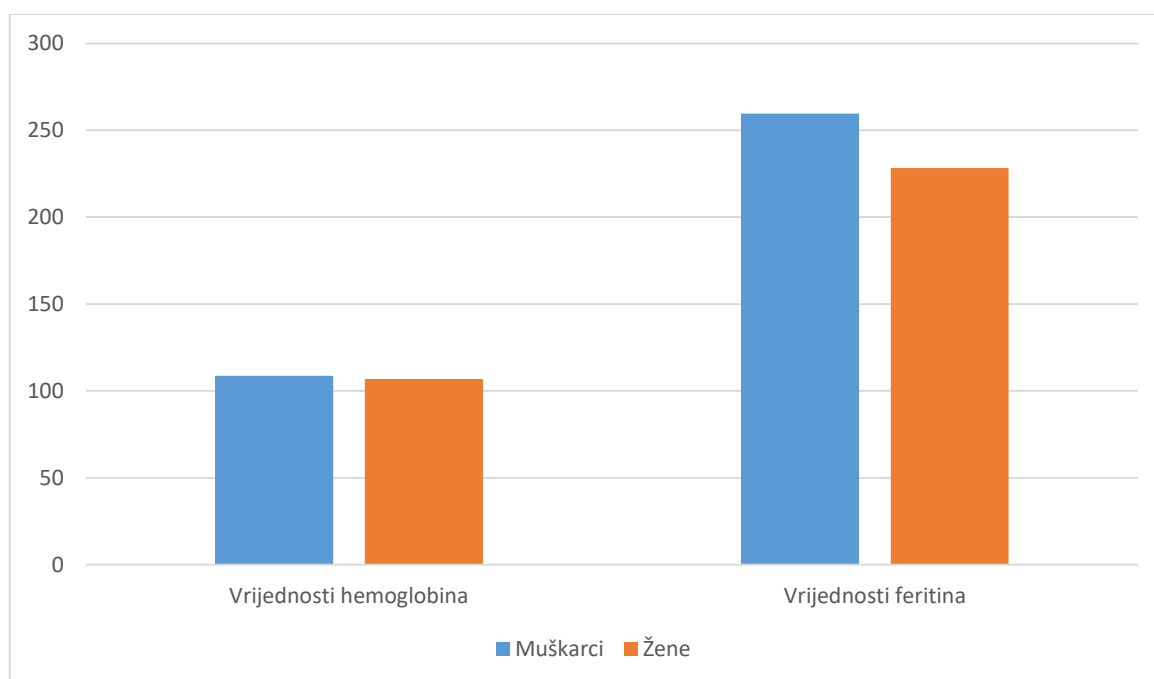
Nakon statističke obrade utvrđeno je kako nema statistički značajne razlike u regulaciji anemije s obzirom na vrijednosti hemoglobina i feritina među ispitanicima podijeljenih prema dobi.



Slika 3. Grafički prikaz prosječnih vrijednosti hemoglobina (g/L) i feritina ($\mu\text{g/L}$) s obzirom na dob ispitanika

Radi dokazivanja treće hipoteze ispitanici su podijeljeni u 2 skupine prema spolu ispitanika te promatrali vrijednosti hemoglobina i feritina kao pokazatelje anemije. U prvoj su skupini bili muškarci, a u drugoj skupini žene. Muškaraca je bilo 28, a žena 26. Prosječna vrijednost hemoglobina u prvoj skupini iznosila je 108,68 g/L, dok je prosječna vrijednost feritina iznosila 259,63 μ g/L. U drugoj skupini prosječna vrijednost hemoglobina bila je 106,89 g/L, a feritina 228,19 μ g/L.

Nakon statističke obrade utvrđeno je kako nema statistički značajne razlike u regulaciji anemije prema vrijednostima hemoglobina i feritina među ispitanicima podijeljenih prema spolu.



Slika 4. Grafički prikaz prosječnih vrijednosti hemoglobina (g/L) i feritina (μ g/L) s obzirom na spol ispitanika

6. Rasprava

Istraživanje "Kontrola anemije kod bolesnika na dijalizi ovisno o vrsti eritropoetina" obrađuje pitanje kako različite vrste eritropoetina uspijevaju održavati vrijednosti hemoglobina, željeza, feritina i eritrocita u poželjnim intervalima kod bolesnika na hemodijalizi. Lijekovi za stimulaciju eritropoeze zajedno sa pripravcima željeza najvažniji su lijekovi, ali i ključni alat za liječenje anemije u kroničnoj bubrežnoj bolesti. Autori Gouva i suradnici istraživali su učinke ranog i odgođenog uvođenja terapije s eritropoetinom u predijaliznih bolesnika. Istraživanje je pokazalo da rani početak liječenja sa LSE u bolesnika s kroničnom insuficijencijom bubrega usporava napredovanje bolesti, te odgađa početak liječenja nadomještanjem bubrežne funkcije (2). Ciljna koncentracija hemoglobina koju valja trajno održavati kod osoba sa kroničnim bubrežnom anemijom je 110-120 g/L, a ciljane vrijednosti feritina kod bolesnika na hemodijalizi su od 200-500 µg/L). Određeni broj bolesnika na hemodijalizi niti s lijekovima ne uspije kontrolirati niti korigirati anemiju.

Autori Winkelmayeri W. i suradnici proveli su istraživanje prema podacima američkog registra bubrežnih bolesti (USRDS). Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine oni koji se liječe epoetinom alfa i oni koji se liječe darbepoetinom. Prosječna vrijednost hemoglobina u skupini ispitanika liječenih darbepoetinom iznosi 99 g/L s rasponom od 89-110 g/L, a u skupini koja je liječena epoetinom alfa vrijednost hemoglobina iznosi 98g/ml s rasponom vrijednosti od 88-109 g/L (24).

Prema istraživanju u Općoj bolnici Zadar prosječna vrijednost hemoglobina u skupini koja je liječena kratkodjelujućim eritropoetinom iznosi 108,05 g/l s rasponom vrijednosti od 81-132 g/L, a prosječna vrijednost u skupini koja je liječena srednje-dugodjelujućim eritropoetinom iznosi 107,15 g/L sa rasponom vrijednosti od 78 – 127 g/L. Vidljivo je stoga kako su rezultati prosječnih vrijednosti hemoglobina anemije bolje regulirani u Općoj bolnici Zadar.

U istraživanje autora Carrera F. i suradnika uključeno je 82 centara iz 12 zemalja (Europa, Kanada i Australija), ispitanici su bili stariji od ≥ 18 godina, imali su stabilnu kroničnu bubrežnu anemiju s rasponom hemoglobina od 110-130 g/L te su liječeni na redovitoj hemodijalizi. Uključeno je 245 ispitanika koji su liječeni sa metoksi polietilen glikol-epoetin beta i 245 ispitanika koji su liječeni sa darbepoetin alfa. Početne prosječne vrijednosti hemoglobina kod ispitanika liječenih sa metoksi polietilen glikol-epoetin beta iznosile su 120,9 g/L, a sa darbepoetinom 120,7 g/L.

Vrijednosti feritina iznosile su za prvu skupinu 427 (276-614) $\mu\text{g/L}$, a u drugoj skupini 446 (282-663) $\mu\text{g/L}$. Tijekom 26 tjedana prosječna vrijednost hemoglobina bolesnika liječenih sa metoksi polietilen glikol-epoetin beta ostala je nepromijenjena, dok je prosječna vrijednost hemoglobina bolesnika liječenih sa darbepoetinom alfa smanjena usporedimo li početno mjerenje sa završnim (25).

U Općoj bolnici Zadar prosječna početna vrijednost hemoglobina kod ispitanika liječenih sa darbepoetinom iznosi 109,67 g/L, a feritina 345,95 $\mu\text{g/L}$, dok je kod ispitanika liječenih sa metoksi polietilen glikol-epoetinu beta vrijednost hemoglobina iznosi 109,13 g/L, a feritina 291,88 $\mu\text{g/L}$. Vidljivo je da su početne vrijednosti nešto niže od istraživanja autora Carrera F. i suradnika zbog smanjenja preporučenih gornjih vrijednosti hemoglobina sa 120 g/L od ranijih 130 g/L, kod kojih je nađena veća povezanost sa kardio i cerebrovaskularnim incidentima. Završne vrijednosti ispitanika liječenih sa metoksi polietilen glikol-epoetin beta pokazuju više vrijednosti i hemoglobina i feritina dok prosječne završne vrijednosti zabilježene kod ispitanika liječenih sa darbepoetinom bilježe pad vrijednosti i hemoglobina i feritina što je zajedničko sa navedenim istraživanjem.

Zbog kronične bubrežne bolesti dolazi do oštećenja bubrežnih funkcija nakon čega se mogu pojaviti brojni komorbiditeti među kojima prednjače kardiovaskularni incidenti, arterijska hipertenzija, dijabetes i drugi. Od cjelokupne svjetske prevalencije insuficijencije bubrega u Kini iznosi 1,7%, a u SAD-u čak 8,1% . U razvijenim zemljama svijeta prvi uzročnik kronične insuficijencije bubrega je dijabetes, zatim arterijska hipertenzija, dok se u manjem broju zabilježavaju upalne bolesti bubrega (26).

Autori Vuksanović-Mikuličić i suradnici istraživali su dvije skupine ispitanika, one koji su liječeni eritropoetinom i one koji nisu. Među najčešćim komorbiditetima kod osoba koje primaju eritropoetin navode arterijsku hipertenziju kod 84%, kardiovaskularne bolesti kod 55% i dijabetes kod 35% ispitanika (2).

Prema istraživanju provedenom u Općoj bolnici Zadar najčešći komorbiditeti koji se javljaju su arterijska hipertenzija u postotku od 54%, što je znatno manje nego prema istraživanju autora Vuksanović-Mikuličić i suradnika, kardiovaskularne bolesti u postotku od 44% i dijabetes kod 34% ispitanika što je približno jednako kao u usporednom istraživanju.

Autori Winkelmayeri W. i suradnici kao najčešće komorbiditete ističu hipertenziju u 86% ispitanika liječenih sa darbepoetinom i 84% kod bolesnika sa epoetinom alfa. Dijabetes se zabilježi u 55% ispitanika liječenih sa darbepoetinom i 53% ispitanika sa epoetinom alfa.

Kardiovaskularne bolesti su prisutne kod ispitanika liječenih sa darbepoetinom zastupljene su u postotku od 37%, a sa epoetinom alfa 36%. (24).

Prema istraživanju provedenom u Općoj bolnici Zadar vidljivo je kako su vrijednosti istih komorbiditeta zastupljene u dosta manjem, ali i u različitom međusobnom postotku za iste, nego u istraživanja autora Winkelmayeri W. i suradnika. Arterijska hipertenzija prisutna je kod 52% ispitanika liječenih sa darbepoetinom alfa, a kod ispitanika liječenih sa epoetinom alfa kod 65% ispitanika. Kardiovaskularne bolesti se javljaju u postotku od 48% kod ispitanika liječenih sa darbepoetinom, a sa epoetinom alfa kod 52% ispitanika. Dijabetes je kod ispitanika liječenih sa darbepoetinom zastupljen u 10% ispitanika., a kod ispitanika sa epoetinom alfa u 47% ispitanika.

Porastom životne dobi javljaju se promjene na bubrežnom parenhimu koje rezultiraju poremećajem bubrežnih funkcija, ali i pojavom anemije zbog slabije proizvodnje eritropoetina i posljedično s time slabijom eritropoezom. Procjenjuje se da iznad 70 godina i više, njih 50% ima kroničnu bubrežnu insuficijenciju u posljednjim stadijima bolesti. Češća je kod žena, no brža progresija bolesti javlja se kod muškaraca (26,27). Porast oboljelih od navedene bolesti raste proporcionalno s dobi. Procjenjuje se da je do deset puta češća u 70-im godinama života nego između 15. i 45. godine. Prosječna starost bolesnika na dijalizi u gotovo svim razvijenim zemljama se kreće između 60 i 65 godina. Godine 2010. u Republici Hrvatskoj prosječna vrijednost dobi za nadomještanje bubrežne funkcije bila je 67 godina. Iste godine 62% bolesnika na dijalizi bili su stariji od 65 godina (28).

Prema istraživanju provedenom u Općoj bolnici Zadar analizirano je 54 bolesnika liječenih sa hemodijalizom, od čega 26 žena (48%), te 28 muškaraca (52%). Prosječna dob pacijenata je 72 godine. Od ukupnog broja ispitanika sa KBB njih 76% starije je od 65 godina.

Vidljivo je stoga da je na hemodijalizi Opće bolnice Zadar starija populacija od svjetskog prosjeka koje se liječi metodom nadomjesne bubrežne terapije.

Istraživanje provedeno u Zavodu za nefrologiju i dijalizu Kliničkog bolničkog centra Rijeka i u Klinici za unutarnje bolesti kliničke bolnice Merkur u Zagrebu proučavalo je vrijednosti hemoglobina usporedno s dobi i na kraju istraživanja nije bilo statistički značajne razlike između ispitanika kao ni u istraživanju provedenom u Općoj bolnici Zadar (18).

Nakon usporedbe završnih vrijednosti sa početnima i nakon što je utvrđeno prema kojim poželjnim vrijednostima treba težiti da bi povoljno regulirali anemiju vidljivo je kako se kod

svih ispitanika koji su primali eritropoetin postižu pozitivni rezultati u svim aspektima, s tek neznatnim oscilacijama tijekom istraživanja.

7. Zaključak

Kronična bubrežna bolest i kronična bubrežna anemija globalni su javnozdravstveni problem ponajviše zbog povećanog pobola bolesnika od šećerne bolesti i arterijske hipertenzije, a potom i zbog starenja stanovništva. Dugotrajna i nepravilno liječena anemija dovodi do oštećenja srca i krvnih žila koji su i najčešći uzrok smrtnosti ovih bolesnika. Iz tog razloga izrazito je važno što ranije započeti liječenje anemije kako bi se spriječile komplikacije i unaprijedila kvaliteta života ovih bolesnika.

Rezultati provedenog istraživanja ukazuju da:

1. Nema statistički značajne razlike među primijenjenim vrstama eritropoetina u regulaciji i održavanju kontrole anemije obzirom na vrijednosti hemoglobina, željeza i eritrocita, no prema vrijednostima feritina utvrđena je statistički značajna razlika kod ispitanika koji su liječili anemiju sa kratkodjelujućim eritropoetinom naspram ispitanika koji su primali druge dvije vrste eritropoetina. Stoga, možemo zaključiti da se kod ispitanika liječenih sa kratkodjelujućim eritropoetinom ne postiže dovoljna zaliha željeza koja je potrebna bolesnicima na hemodijalizi.
2. Nema statistički značajne razlike u regulaciji anemije prema vrijednostima hemoglobina i feritina kod bolesnika na hemodijalizi s obzirom na dob ispitanika
3. Nema statističke značajne razlike u regulaciji anemije prema vrijednostima hemoglobina i feritina kod bolesnika na hemodijalizi s obzirom na spol ispitanika

8. Literatura

1. Rački S. i sur., Liječenje anemije u kroničnoj bubrežnoj bolesti – stav hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju i osvrt na preporuke KDIGO i ERBP, *Acta Med Croatica*, 68 (2014) 215-221
2. Vukasović-Mikuličić. S, Mikolašević I, Jelić, I, Bubić I, Sladoje-Martinović B, Rački S, Kliničko značenje liječenja anemije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti, *Acta Med Croatica*, 66 (2012) 193-202
3. Bukmir L, Fišić M, Diminić- Lisica I, Ljubotina A, Anemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti, *Acta Med Croatica*, 70 (2016) 217-224
4. Sanader B, Pintarić L, Josipović J, Pavlović D, Kronična bubrežna bolest i fibrilacija atrija, *Cardiologia Croatica* 2014;9(3-4):134-141
5. Mužić K, Rački S, Anemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti, *Medicina fluminensis* 2010, Vol.46, No.4, p. 471-481
6. Hrvatski registar nadomještanje bubrežne funkcije 2008. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju.
Dostupno:<https://www.hdndt.org/registar/hrvatski-registar-nadomjestanja-bubrezne-funkcije.html>
Pristupila: 1.9.2018.
7. Gregory M, Chronic renal failure, *Comprehensive Pediatric Hospital Medicine* 2007, str. 693.
Dostupno:<https://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/eid/3-s2.0-B9780323030045501137/first-page-pdf>
Pristupila: 28.08.2018
8. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, *Interna medicina*, Zagreb, listopad, 2008. 931-933., 952-953., 1086- 1096str.
9. Kralj V, Čukelj P, Pretilost i kronična bubrežna bolest: javnozdravstvena važnost, *Cardiologia Croatica* 2017;12(7-8):293.
10. Levey A, i sur. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), *Kidney International*, Vol. 67 (2005), pp. 2089–2100
11. Rački S, Suvremeni pristup liječenja kronične bubrežne bolesti – 45 godina riječkog iskustva; *medicina fluminensis* 2010, Vol. 46, No. 4, p. 344-351

12. Stauffer M, Tao F, Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States, Plos one, 2014.

Dostupno:

<https://journals.plos.org/plosone/article/comments?id=10.1371/journal.pone.0084943>

Pristupila: 1.9.2018.

13. Jurčić P, Značaj mjerenja glomerularne filtracije u nefrologiji i kardiologiji, medicina fluminensis 2012, Vol. 48, No. 2, p. 151-163

14. KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD, Kidney Int Suppl (2011). 2013 Jan; 3(1): 19–62.

Dostupno: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4089693/>

Pristupila: 02.09.2018.

15. Klarić D, Terminalna bubrežna bolest, liječenje dijalizom i zbrinjavanje komorbiditeta, Acta Med Croatica, 70 (2016) 241-247

16. Stefanović S, Hematologija, Medicinska knjiga Beograd- Zagreb, 1989., 105-108, 277-287 str.

17. Prkačin I, Klarić D, Lovčić V, Galešić K, Ilić M, Rački S, ML20474 study: Croatian experience in efficacy and safety of anemia correction in predialysis patients. Acta Med Croatica, Vol. 70 (2016) (Suppl. 2) 14-18

18. Bubić I, Prkačin I, Rački S, Učinkovitost i sigurnost primjene cera u liječenju anemije predijaliznih bolesnika – Hrvatsko iskustvo, Acta med croatica, 2012: 66 (supp.2): 42-46

19. Hazzan A, Shah H, Hong S, Sakhiya V, Wanchoo R, Fishbane S, Treatment with erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease patients with cancer, Kidney International (2014), 86, 34–39

20. Hušnjak I, Zorč B, Eritropoetin, Farmaceutski glasnik, 62 (2006), 5; 249-254

Dostupno:

<https://repozitorij.unizg.hr/en/islandora/object/pharma%3A864/datastream/FILE0/view>

Pristupila: 19.08.2018.

21. Saglimbene V, Palmer S, Ruospo M, Natale P, Craig J, Strippoli G, Continuous erythropoiesis receptor activator (CERA) for the anaemia of chronic kidney disease, CDSR, 7.8.2017.

Dostupno:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009904.pub2/full>

Pristupila: 15.08.2018.

22. Ostojić Kolonić S, Pavliša G, Mandac Rogulj I, Farmakologija, Zdravstveno veleučilište Zagreb, Zagreb 2012.
23. Halmed agencija za lijekove i medicinske proizvode
Dostupno: <http://www.halmed.hr/Trazilica>
Pristupila: 15.09.2018/
24. Winkelmayer W, i sur., Longer-term outcomes of darbepoetin alfa versus epoetin alfa in patients with ESRD initiating hemodialysis: A quasi-experimental cohort study, AJKD, Vol. 66, issue, 1 srpanj 2015, str. 106-113
Dostupno: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638615005326>
Pristupila: 15.09.2018.
25. Carrera F, Oliveira L, Maja P, Mendes T, Ferreira C, The efficacy of intravenous darbepoetin alfa administered once every 2 weeks in chronic kidney disease patients on haemodialysis, Nephrol Dial Transplant. 2006 Oct;21(10):2846-50. Epub 2006 Aug 5.
Dostupno: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16891642>
Pristupila: 20.09.2018.
26. Farrington K i sur., Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min/1.73 m²), NDT, Vol. 31, Issue suppl_2, 1. studeni. 2016, str. ii1–ii66
27. Vučak J, Vučak E, Balint I, Dijagnostički pristup pacijentima s kroničnom bubrežnom bolešću, Acta Med Croatica, 70 (2016) 289-294
28. Kes P, Bašić N, Jukić I, Jurić, Brunetta-Gavranović B, Završni stadij zatajenja bubrega u starijih osoba, acta med croatica, 2012: 66 (supp.2): 22-36